UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1950-1951 - N° 145

APPLICATIONS CLINIQUES DE LA RÉACTION AU SULFATE DE ZINC ET DE LA RÉACTION AU PHÉNOL DE H.-G. KUNKEL

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 25 juillet 1951

PAR

Pierre AMBARD

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies

Diplômé de Médecine Aéronautique

et de Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports

Né à CARCÈS (Var), le 24 juin 1926

Examinateurs de la Thèse

MM. DUPERIE, professeur ..... *Président.*

CREYX, professeur .....

PERRENS, professeur ..... *Juges.*

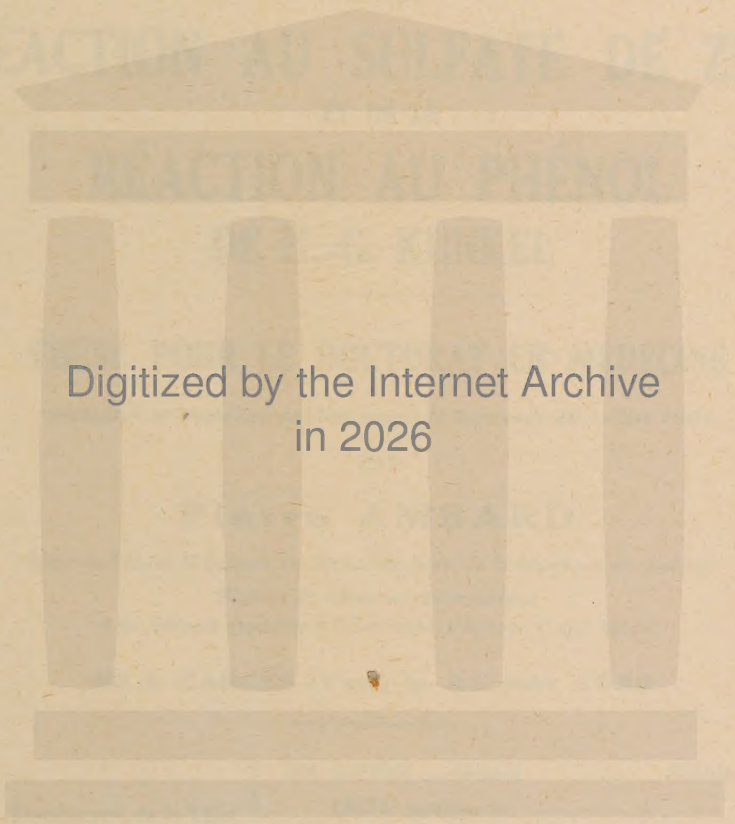
LENG-LEVY, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE LESBATS

16, RUE JULES-GUESDE, 16

1951



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538106_0116

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1950-1951 - N° 145

APPLICATIONS CLINIQUES DE LA RÉACTION AU SULFATE DE ZINC ET DE LA RÉACTION AU PHÉNOL DE H.-G. KUNKEL

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 25 juillet 1951

PAR

Pierre AMBARD

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies

Diplômé de Médecine Aéronautique

et de Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports

Né à CARCÈS (Var), le 24 juin 1926

Examinateurs de la Thèse :

MM. DUPERIE, professeur ..... *Président.*

CREYX, professeur ..... *Juges.*

PERRENS, professeur ..... *Juges.*

LENG-LEVY, agrégé ..... *Juges.*

BORDEAUX

IMPRIMERIE LESBATS

16, RUE JULES-GUESDE, 16

1951

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN HONORAIRE : R. DUPERIÉ.

DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DUPERIE. CREYX.
Clinique chirurgicale	PAPIN. MASSE.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.
Anat. path. et microscopie clin.	DE GRAILLY.
Anatomie	VILLEMIN.
Clin. d'anatomie gén. et histol.	MAYER.
Hygiène et tuberculose	PIECHAUD.
Méd. légale et méd. du travail.	DERVILLEE.
Electorad. et clin. d'élect. méd.	REBOUL.
Chimie	CHELLE.
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clin. méd. des mal. des enfants	FONTAN.

	MM.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.
Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique optalmologique	BEAUVIEUX.
Clin. chir. infantile et orthop.	LOUBAT.
Clin. des maladies infectieuses.	N...
Chimie biologique et médicale.	TAYEAU.
Physique médicale et pharmac.	PIFFAULT.
Méd. col. et Cl. des mal. exot.	BONNIN.
Clin. des mal. cutan. et syph.	JOULIA.
Clin. des mal. des voies urin..	DARGET.
Clin. des mal. nerv. et ment...	DELMAS-MARSALET.
Clin. d'oto-rhino-laryngologie ..	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliq..	CASTAGNOU.
Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ.
Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Thérapeutique	BROUSTET.

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. MESNARD (Pharmacie).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
Pharmacie (2e Section)	MARSQUELIER.
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX.

AGREGES EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	SARIC. DUBARRY. J. TRAISSAC. BERGOUIGNAN LENG-LEVY.
Chirurgie générale	POUYANNE. LAUMONIER. CHAVANNAZ.
Chimie biologique	N...
Obstétrique	MAHON. CHASTRUSSE.

	MM.
Ophtalmologie	BESSIERE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie.	LE COULANT.
Histologie	N...
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Méd. légale et méd. du travail.	L'EPEE.
Electro-radiologie	LACHAPELE.
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD.
Urologie	LANGE.

COURS COMPLEMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	DUFOUR.
Accouchements	MAHON.
Puériculture	PERY. VERGER.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI. COUSTOU.
Anatomie	RIGAUD.
Chimie minérale	BABIN.

	MM.
Cryptogamie	LAUBIE.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Organographie et physiol. végét.	TEMPERE.
Chimie biologique	NEUZIL.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER. VILLAR.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON FRERE NOEL

A MA FEMME

Bien faible témoignage de mon immense amour.

A MA FILLE CATHERINE

A MA GRAND-MERE

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

A MES FRERES ET A MES SŒURS

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Médecin Général de 2e Classe GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales,
Commandeur de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,
Médaille de la Résistance.

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS

DE L'HOPITAL MARITIME DE SAINTE-ANNE

A Monsieur le Professeur Agrégé J.-J. DUBARRY

Membre de la Société de Gastro-Entérologie,
Médecin des Hôpitaux,
Officier d'Académie.

Qui a bien voulu s'intéresser à notre travail et nous aider dans la rédaction de notre thèse, qu'il soit assuré de notre vive reconnaissance.

A NOS JUGES

A Monsieur le Professeur Agrégé LENG-LÉVY

Médecin des Hôpitaux
Médaille d'Or des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Ordre de la Libération
King's Medal for Courage in the Cause of Freedom

A Monsieur le Professeur PERRENS

Médecin-Chef de l'Hôpital Psychiatrique de Château-Picon
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction Publique

A Monsieur le Professeur CREYX

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction Publique

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DUPERIE

Professeur de Clinique Médicale,
Doyen Honoraire de la Faculté de Médecine et de Pharmacie,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'Honneur,
Chevalier de l'Ordre de la Santé,
Officier de l'Instruction Publique.

Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage de notre profonde reconnaissance pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider cette thèse.

Applications cliniques de la Réaction au Sulfate de Zinc et de la Réaction au Phénol de H.-G. Kunkel

INTRODUCTION

Parmi la longue série d'épreuves de dysfonctionnement hépatique qui ont été étudiées c'est aux tests de sérologie hépatique que nous avons consacré notre travail de thèse. Nous nous proposons d'étudier après un exposé rapide de la constitution des protéines du sérum les tests de Kunkel au sulfate de zinc et au phénol, leurs techniques leurs mécanismes et leurs applications cliniques.

Au seuil de ces pages nous tenons à dire toute la reconnaissance et toute la gratitude que nous devons à nos professeurs du Laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital Sainte-Anne et en particulier à Monsieur le Médecin en Chef de première classe Pennaneac'h et Monsieur le Pharmacien Principal Morrand, à Monsieur le Pharmacien en Chef de 1re Classe Quéré, à M. le Professeur Dupérié, qui a bien voulu accepter la Présidence de notre thèse, à son assistant Monsieur le Professeur J. Dubarry et à Monsieur le Docteur Servantie qui nous ont aidé de leurs conseils et nous ont permis de mener à bien notre étude.

HISTORIQUE

Les réactions de floculation non spécifiques reposent toutes sur un principe commun : la mise en évidence par des techniques diverses de la moindre stabilité des protéines du plasma sanguin.

Leur étude a pris une extension très grande ces dernières années par leur application au diagnostic des affections hépatiques.

Certaines empiriques sont très anciennes. Il convient de signaler pour mémoire les réactions de Rivalta et de Lisbonne qui, s'adressant à certaines globulines apparues au cours d'états pathologiques, permettent de distinguer les exsudats des transsudats.

La première réaction qualitative des protéines du sérum est la réaction de Takata-Ara découverte en 1925 par le Japonais Takata qui l'applica d'abord au diagnostic de la pneumonie, puis l'année suivante, avec l'aide de Ara, à l'étude du liquide céphalorachidien.

En 1929 Staub et Jestler en font un moyen de diagnostic des affections hépatiques, Gros fit de cette épreuve un test quantitatif qui est très employé et qui est un des plus sensibles.

A cette époque Weltman propose la réaction qui porte son nom; Gaté Papacostas et Kurten de leur côté utilisent la sérum-formol-gel réaction dans le diagnostic du Kala-Azar.

Une autre épreuve fit son apparition en clinique à cette époque, c'est la vitesse de sédimentation des hématies dont le mécanisme s'apparente à celui des tests que nous étudions.

Cette épreuve, décrite par Fahraeus il y a quelques années, déjà pratiquée par Le Dantec à Bordeaux, a fait l'objet de la thèse bordelaise de M. le Professeur Dubarry, en 1934.

Enfin, en 1938, Hanger découvrait au cours de ses recherches immunologiques le test à la céphaline-cholestérol, qui était repris en France par Varay et Costil. Deux ans après, Gray proposait une nouvelle réaction à l'or colloïdal et Wuhrmann et Wunderly une réaction au sulfate de Cadmium. Dans toutes ces réactions, la floculation était appréciée par le simple examen et notée par des signes (+).

Il en fut de même au début pour le thymol-test de Mac Lagan dont la positivité se lisait par comparaison avec l'échelle d'étalons de Kingsbury. Mais un progrès important fut réalisé dans la lecture des résultats quand on appliqua à cette réaction la lecture photométrique. C'est dans le laboratoire de M. le docteur Servantie que les premières applications en furent faites.

Depuis les publications sur cette réaction se sont multipliées et en 1948 dans le journal« Gastro-Entérologie », Kunkel, Ahrens et Eisenmenger proposaient deux nouvelles réactions pour l'évaluation des gamma-globulines et des lipides totaux du sérum. La première de ces réactions, la réaction au sulfate de zinc, fut l'objet, l'année suivante, d'une publication de A. Varay et de Mlle Frantz.

Devant une telle série de réactions et de tests, il devenait utile de comparer les valeurs respectives de chacune ce qui donna lieu à de très nombreux articles auxquels la « Revue du Foie » consacra une partie de ses numéros de 1950.

On y trouve une étude détaillée de la réaction de Kunkel au sulfate de zinc par MM. Demeulenaère et Wieme. Enfin, récemment, dans le « Journal de Médecine de Bordeaux », MM. P. Loiseau et R. Debot donnaient une étude de cette réaction, basée sur un important matériel cli-

nique.

La réaction au sulfate de zinc se présentait comme un sujet d'étude intéressant et c'est sur les conseils de M. le Médecin Principal Cluzel que nous avons commencé cette thèse. Les réactions ont été pratiquées dans le laboratoire de chimie biologique de l'Hôpital Sainte-Anne.

Dès notre arrivée à Bordeaux, nous avons complété notre travail dans le Service de Clinique Médicale de M. le Professeur Dupérié, qui nous a accueilli avec bienveillance, nous permettant d'utiliser des observations de son Service, et plaçant à notre disposition le matériel de son Laboratoire qui nous a été nécessaire.

Auprès de M. le Professeur Dupérié, son assistant, M. le Professeur Agrégé J. Dubarry s'est beaucoup intéressé à notre travail et nous a conseillé dans le choix des malades du Service chez lesquels il était particulièrement indiqué de rechercher les réactions que nous étudions. Enfin, M. le docteur Servantie, biologiste de l'Hôpital Saint-André, nous a reçu dans son laboratoire et a bien voulu mettre à notre disposition, avec les documents les plus récents, la connaissance parfaite qu'il a de ces questions.

LES PROTEINES DU SERUM

Longtemps, l'étude du milieu protéique s'est limitée pour le biologiste à l'évaluation de la fibrinémie, de la protéinémie, à la détermination du quotient albumineux. Ce stade est sur le point d'être largement dépassé.

Les travaux modernes ont pu délimiter exactement le cadre des activités physiologiques des différentes fractions protéiques, préciser leurs multiples fonctions, et, il nous est désormais possible de caractériser un certain nombre d'états pathologiques par les modifications de structure et de proportion que subissent alors les protéines, tant hématiques que tissulaires.

Il nous faut donc savoir apprécier ces modifications et les interpréter. Quels sont les moyens d'exploration du milieu protéique dont nous disposons ?

1° L'ultra-centrifugation qui utilise pour séparer les protéines, leur vitesse de sédimentation et l'ultrafiltration fractionnée qui s'adresse aux dimensions spatiales, sont des procédés hors de notre portée et restent le monopole des laboratoires de recherches.

2° Le « relargage », en utilisant les sels neutres (SO4 Am2-SO4Mg-SO4Na2) et les solvants miscibles (éthanol, acétone, méthylal) permet la séparation des fractions protéiques suivant leurs caractères de solubilité aux points isoélectriques. Elle est relativement facile à mettre en œuvre, mais ses résultats sont parfois un peu incertains, cependant, récemment, elle a été considérablement améliorée par les travaux de Cohn.

3° Enfin l'électrophorèse est le procédé théorique de

choix, elle utilise la charge électrique globale supportée par les différentes fractions. C'est elle qui donne le fractionnement classique que nous étudions plus loin : fibrinogène α, β et γ globulines. Mais elle ne peut discerner au sein de ces différentes fractions, des sous-fractions qui ont la même charge électrique.

Le relargage vient compléter l'électrophorèse et permet de différencier ces sous-fractions :

— Pour les globulines : pseudo-globulines euglobulines et globoglycoïdes.

— Pour les albumines : la sérum albumine I, II..., et le séroglycoïde.

Cet ensemble de méthodes permet une exploration complète des protéines et sépare les différentes fractions sans en modifier la structure, sans altérer leurs propriétés physicochimiques et par conséquent biologiques.

4° Au contraire, les réactions de floculation dénaturent en général irréversiblement les protéides, mais elles permettent, par l'emploi d'une technique simple, l'exploration de la totalité des fractions protéiques. Nous reviendrons plus loin sur ces mécanismes, et nous allons étudier les différentes fractions, leurs variations et leurs rôles.

LES DIFFERENTES FRACTIONS PROTEIQUES

LEURS ROLES PHYSIOLOGIQUES

Sept fractions s'individualisent dans le milieu protéique sanguin. Ce sont :

1° Le fibrinogène,
2° Les γ globulines,
3° La β globuline,
5° Le globoglycoïde,
4° L'α globuline,
6° La cristalbumine,
7° Le séroglycoïde.

1° Le Fibrinogène.

C'est la molécule la plus volumineuse, d'un poids moléculaire moyen de 400.000, elle a une forme très allongée, de type fibrillaire. On pense que son origine est surtout hépatique et partiellement médullaire.

Son rôle biologique est lié à la coagulation sanguine : insolubilisation fibrillaire du fibrogène à la suite d'un acte enzymatique complexe. Par ailleurs, il a un rôle certain, mais moins connu, au cours des processus infectieux : son taux augmente proportionnellement à la poussée inflammatoire. Certains veulent voir là une véritable fonction anti-infectieuse, d'autres, plus simplement, un rôle de remplacement.

Son taux normal est de 2,95 à 4 g 5‰. Ses variations pathologiques se font :

1° Vers la diminution : dans l'insuffisance hépatique, dans certaines métastases osseuses étendues, dans certaines diathèses hémorragiques.

2° Vers l'augmentation : réalisant la formule inflammatoire typique des protides sanguins et atteignant 15 g. ‰ au cours de la pneumonie. Cette hyperfibrinogénie s'associe à la leucocytose dans les affections aiguës, elle est isolée dans les affections chroniques. Son taux peut atteindre 20 g. ‰ dans les néphroses où son rôle de remplacement est nettement démontré.

Enfin, il faut signaler qu'à la fin de la grossesse son taux est doublé.

2° Les γ globulines.

Ces corps ont une forme elipsoïde plus ou moins allongée, leur poids moléculaire moyen est de 150.000, ils ont la propriété de se polymériser et d'atteindre des poids moléculaires de 900.000 (anticorps).

Dans le sérum normal, le relargage permet de distinguer :

— les euglobulines,

— les pseudoglobulines,

et, au cours de certains états pathologiques, il vient s'y ajouter les globulines lourdes (anticorps).

Leur *origine* est discutée, nous en reparlerons au sujet de nos observations dans la rubéole. Les globulines normales seraient issues des plasmocytes du système réticulo-endothélial extra ou intrahépatique; quant aux globulines lourdes modelées en anticorps, elles sont libérées par la lyse des lymphocytes sous l'action des hormones hypophysaires et corticosurrénales.

Fonction biologique. — C'est essentiellement la défense immuno chimique. Elles constituent ce qu'on a appelé les agglutines, lysines, anticorps, opsonines ; enfin, elles sont le support de la partie thermostable du complément.

Taux normal : 14 à 16 gr. ‰. On trouve de fortes augmentations dans les plasmocytomes. Dans les infections, on trouve surtout une transformation des γ globulines normales à l'état d'anticorps.

C'est sur cette fraction que reposent la réaction de Kunkel au sulfate de zinc, la réaction de Hanger et celle de Mac Lagan.

3° Les α et β globulines.

Ces fractions bien limitées à l'électrophorèse ont des molécules globulaires et des poids moléculaires élevés :

2.000.000 pour les β globulines.

500.000 pour les α globulines.

Elles possèdent accrochées à leur édifice protéique, grâce à des forces d'origine physique plutôt que chimique, diverses molécules de lipides, de glucides, des pigments, des hormones, des stérols.

En particulier, un de ces ensembles constitue le glycoprotéide ou globoglycoïde, dont le support protéique est commun au α et β globulines et qui contient, en outre, un taux élevé de lipides.

On y trouve en outre la Prothrombine et l'Haptoglobine, que l'on évalue en clinique par le temps de Quick etl'Index d'haptoglobine du Prof. Jayle.

Concentration.

Les α globulines représentent 7 % des Pr. T.

Les β globulines représentent 14 % des Pr. T.

Globalement, elles ont un taux de 15 à 16 gr.

Fonction biologique.

Ces globulines sont le support bio-chimique d'une fonction essentielle, *la fonction de Transport :*

1° Transport de *Lipides.*

Ceux-ci sont coaptés sous forme de cénapses lipido-pro-

téiques. Le dosage du cholestérol et des phospholipides attachés à ces deux fractions montrent que la β globuline est environ deux fois plus riche que l' α globuline. Ces deux fractions transportent ensemble 1 gr. 3 de cholestérol sur les 1 gr. 45 en circulation dans le sang.

2° Transport des glucides.

3° Transport de tous les éléments anormalement présents dans le sang : à ceux que nous avons cités plus haut, il faut ajouter les toxines exogénes et endogénes, les produits de désintégration tissulaire, les médicaments. Tous ces éléments fixés sur les molécules protéiques sont amenés au foie où ils sont transformés ou neutralisés. Ces globulines ont donc un rôle important de détoxication humorale.

On aura donc une forte augmentation de ces deux fractions α et β dans les processus infectieux lorsqu'il y a résorption de produits toxiques, comme dans la pneumonie où les globulines passent de 21 % des protides totaux à 36 %.

Enfin, il faut mentionner que ces fractions ont aussi un rôle de remplacement et dans les affections où il y a une forte déperdition sérique comme dans la néphrose lipoïdique, on les verra augmenter jusqu'à représenter 40 % des protides totaux.

4° **La sérum-albumine.**

Le fractionnement salin permet de la diviser en : cristalbumine; séroglycoïde.

— la cristalbumine a le plus petit poids moléculaire, mais la plus grande vitesse de migration électrophorétique.

— les séroglycoïdes ont pour caractère commun la présence de glucides dans leur molécule.

Son origine est certainement hépatique et son rôle est bien connu :

— maintien de la pression osmotique.

— transport de certaines substances : acides gras, bilirubine, quelques médicaments.

Dose normale, 45 à 55 gr. %.

Sa concentration relative est surtout intéressante, elle est illustrée par le rapport :

$$\frac{\text{Sérum albumines}}{\text{Globulines totales}}$$

sa valeur normale est de 1,5. Ses variations ont deux causes principales :

— l'atteinte hépatique qui provoque une baisse de la sérum-albumine par défaut de production;

— l'atteinte du filtre rénal qui laisse passer les molécules de sérum-albumine.

Dans les deux cas, il y a une baisse du rapport et chez les cirrhotiques, il est fréquent de voir sa valeur atteindre 0,5.

Voici donc les différentes fractions que les méthodes que nous avons citées nous permettent d'étudier, nous allons voir maintenant comment nous pouvons, avec les tests de floculation, nous rendre compte de leurs variations et en déduire des applications cliniques.

LES REACTIONS DE FLOCULATION

Les réactions de Kunkel font parties d'un groupe de réactions qui ont toutes un principe commun; ce principe, Fauvert et Hartmann le définissent ainsi :

« La mise en évidence, par des procédés divers, d'une moindre stabilité des protéides du plasma sanguin. »

Il nous faut donc préciser le mécanisme général de ces réactions.

Le fait principal est que l'albumine joue un rôle de stabilisation vis-à-vis des globulines, c'est par son action « antifloculante » que les globulines peu ou pas solubles dans l'eau sont maintenues en solution dans le plasma.

La stabilité de celui-ci dépend donc étroitement du rapport des albumines aux globulines.

L'expérience montre que les variations de ce rapport se font toujours dans le même sens, soit par baisse de l'albumine, soit par augmentation des globulines. Il y a toujours une baisse relative de l'albumine et une hausse relative des globulines.

La résultante de ces deux variations est une diminution de la stabilité des protéines du plasma que vont extérioriser par des procédés divers les réactions de « Labilité plasmatique ».

Ces procédés sont nombreux :

1° Le plus simple est *l'eau distillée,* qui précipite les euglobulines insolubles dans l'eau. D. Vincent et G. Segonzac ont étudié cette réaction dans les affections hépatiques.

2° Réactions utilisant les *corps phénoliques :*

Phénol, réaction Kunkel au Phénol.

— Résorcine, R. de Vernes Résorcine.

— Thymol, Mac Lagan.

3° Réactions aux *sels métalliques :*

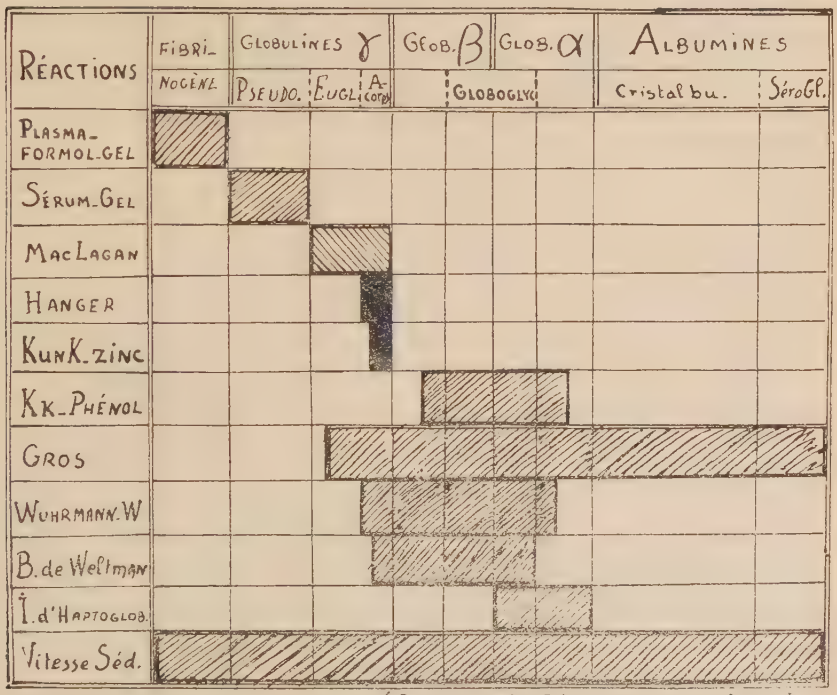
Réaction de Gros, au chlorure de Mercure.

Bande de Weltmann, à la chaleur et au chlorure de calcium.

Réaction de Wuhrmann et Wunderly, au sulfate de cadmium.

TABLEAU I

MÉCANISMES DES RÉACTIONS DE FLOCULATION DES PROTÉINES PLASMATIQUES



(Labo. Chimie. Biologique. St Anne)

Réaction de Kunkel, au sulfate de zinc.

4° Enfin, ce dernier groupe utilise des suspensions ou solutions colloïdales électronégatives d'or (Gray), de céphaline cholestérol (Hanger), de rouge écarlate (Maizels).

Nous ne pouvons pas nous étendre sur le mécanisme propre à chacune de ces réactions, qui ont été élucidés, pour la plupart, par l'application de méthodes plus perfectionnées (électrophorèse).

Les fractions sur lesquelles travaillent les tests que nous avons utilisés en même temps que les tests de Kunkel, sont schématisées dans le tableau n° 1.

Nous relèverons ici simplement que les trois réactions qui travaillent sur les gamma globulines et dont nous pourrons comparer la sensibilité sont : le Kunkel zinc, le test de Hanger et le thymol test. Pour celui-ci, il y a lieu de faire une réserve, certains auteurs comme Cohen et Thompson pensent que les β globulines influent dans son mécanisme. Cette opinion est aussi celle de Fauvert et Hartmann.

LA REACTION DE KUNKEL AU SULFATE DE ZINC

Cette réaction, mise au point par Harry-G. Kunkel, a été reprise en France pour la première fois par A. Varay et Mlle Frantz.

Principe : « Une dilution de sérum avec des solutions de sels de métaux lourds donne des précipités de fractions protéiniques variables suivant la concentration du métal employé. »

« Les analyses électrophorétiques montrent qu'à de basses concentrations, le précipité est presque exclusivement formé de gamma globulines. »

Travaux de Kunkel

1° Les auteurs se servirent, au début, d'une solution de sulfate de cuivre. L'étude d'une courbe de dilution permit de déterminer la concentration de ce sel, qui donne le plus minime précipité avec un sérum normal.

2° Le précipité que l'on obtient en mettant cette solution en présence d'un sérum hépatique, est proportionnel à l'élévation des gamma-globulines. On le mesure exactement par néphélométrie.

3° On préféra, par suite, des sels de zinc, qui offrent l'avantage d'être tamponnés de façon permanente par les barbiturates.

4° C'est pour un P h compris entre 6,5 et 7,5 que la différenciation entre les sérums normaux et pathologiques est maxima.

Réactifs de Kunkel

Pour 1.000 cc. :

Sulfate de zinc cristallisé	24 mmgr.
Véronal	280 mmgr.
Véronal sodique de Ph = 7,5	210 mmgr.

Technique

Dans un tube à hémolyse, mesurer :
0,05 cc. de sérum sanguin,
3 cc. de réactif,
Retourner le tube une ou deux fois.
Lire au photomètre après 30 minutes.
Retrancher de l'opacité lue celle que présente la cuve pleine d'eau distillée.

Résultats

a) *Kunkel turbidité :*

A l'électrophotomètre de Vernes et Constant (coin photométrique gradué en opacité absolue), réglé à 0 (aucune tare) et à 7 (écran catathermique neutre), nous avons obtenu comme chiffre normal, le chiffre moyen de 8, avec un écart de 6 à 12.

La turbidité peut être traduite en unités néphélométriques au moyen d'une courbe analogue à celle du thymol.

b) *Kunkel floculation :*

Les sérums normaux ne floculent pas avant la douzième heure.

Les sérums pathologiques floculent d'autant plus vite que la concentration en gamma-globulines est plus forte. Certains peuvent floculer au bout d'une heure, et même d'une demi-heure.

Mécanisme

1° *Les gamma-globulines sont seules en cause.*

Kunkel analyse un grand nombre de précipités pathologiques à l'électrophorèse et trouve une augmentation des

gamma-globulines correspondant à l'intensité de la réaction.

A. Varay et Mlle Frantz reprennent ces expériences et les confirment.

Demeulenare et Wième étudient la réaction sur des fractions ou des mélanges de fractions électrophorétiquement pures, et trouvent une relation linéaire évidente entre la concentration en gamma-globulines et la turbidité.

Par contre, Schmidt constate un manque de parallèlisme évident entre les valeurs du Kunkel-zinc et le taux des gamma-globulines obtenu par précipitation saline, mais il ne semble pas que l'on puisse mettre en balance les résultats souvent flous de cette méthode avec les données de l'électrophorèse.

2° *Influence des autres constituants sériques.*

En opérant dans des conditions analogues, Kunkel, puis Demeulenaire et Wième ont montré que :

— Les alpha et béta globulines n'entrent pas en jeu.

— L'addition d'albumines à des solutions dont le taux de globulines est constant, peut diminuer l'intensité de la réaction, mais pratiquement, les quantités physiologiques d'albumines n'influent que très peu sur la réaction.

De ces faits, nous pouvons conclure que la réaction au sulfate de zinc intéresse presque exclusivement les gamma-globulines.

LA REACTION DE KUNKEL AU PHENOL

De nombreux auteurs se sont attachés à simplifier les méthodes de dosage des lipides et parmi de nombreuses techniques proposées, nous trouvons le test de Kunkel, Ahrens et Eisenmenger.

Principe

Nous l'extrayons de la publication de Kunkel :

« La dilution du sérum avec une solution de phénol à 1 % à une haute concentration saline produit une précipitation des lipides du sérum sans interférence des protéines.

« La densité optique de la suspension lidipique est proportionnelle à la concentration des lipides totaux du sérum. »

Réactif

Solution de phénol à 1 % dans du chlorure de sodium à 12 % dans de l'eau distillée. Il faut conserver ce réactif à la glacière.

Technique

Dans un tube à hémolyse, on mesure :

0,1 cc. sérum sanguin,

1,8 cc. de réactif.

On renverse le tube et on lit *immédiatement* le trouble au photomètre (D 1). Il est même préférable de faire le mélange dans la cuve du photomètre.

On attend 30 minutes et l'on fait la deuxième lecture (D 2).

L'indice phénol = D 2 — D 1.

Résultats

Kunkel donne comme chiffre moyen 20 chez les hommes normaux, avec un écart de 16 à 30.

Nous avons trouvé un chiffre un peu inférieur : 18 avec un écart de 16 à 26.

Ces unités peuvent être converties en unités néphélométriques de la même façon que pour la réaction précédente.

Mécanisme et signification

Cette réaction est, d'après Kunkel, une insolubilisation dans un liquide à haute concentration saline des lipides du sérum, sans interférence des protéines. L'évaluation du trouble donne un dosage des lipides qui paraît concorder avec les résultats du dosage de la lipémie par les méthodes chimiques.

Le professeur Jayle donne cette réaction comme un bon test d'insuffisance hépatique en rapport avec une augmentation des protéines à l'état de cenapses lipido-protéique et glyco-protéique alpha et béta, et une hyperprotéinémie.

Ce test travaillerait donc sur deux portions séparées, le globoglycoïde commun aux globulines alpha et béta, et le séroglycoïde, qui fait partie des albumines, mais la fraction globulinique alpha et surtout béta serait prépondérante.

Nous venons de décrire les deux réactions de Kunkel. Un bref aperçu des modifications des protéines plasmatiques dans les infections hépatiques, et du rôle du foie dans le métabolisme des lipides, va nous permettre de voir si ces deux tests peuvent être préférés à la longue série des tests de floculation plus anciens.

APPLICATION DES REACTIONS DE KUNKEL

A L'EXPLORATION HEPATIQUE

A. - Bases physiologiques.

De même que la réaction de Mac Lagan, les deux réactions de Kunkel sont nées en tant que « tests de dysfonctionnement hépatique ».

De ce que nous venons de dire sur leur mécanisme, il suit que la justification de leur emploi est fondée sur :

— La présence de troubles protidiques et protidolipidiques dans les différentes affections du foie.

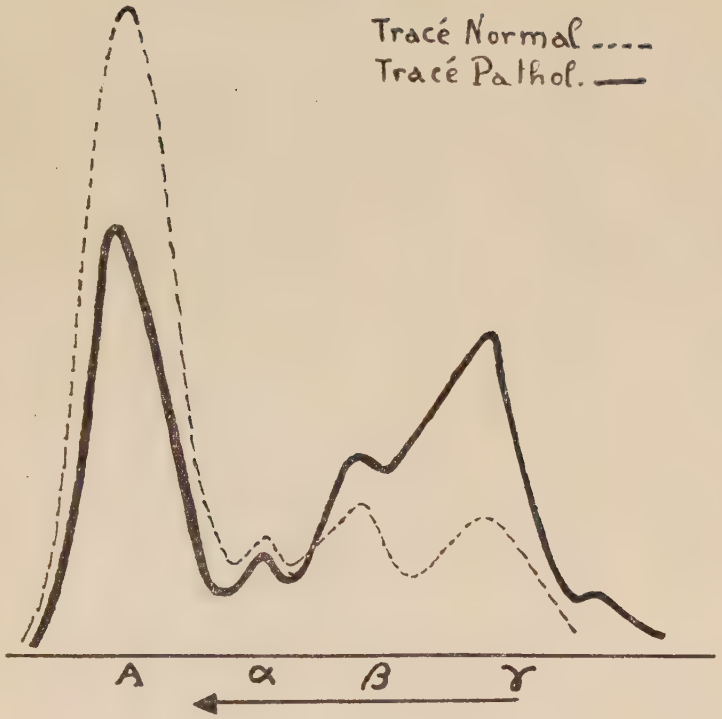
— Le rôle primordial que joue le foie dans le métabolisme des graisses.

1° *Le profil protéique des affections hépatiques.*

a) L'insuffisance cellulaire du foie entraîne une hypo*albuminémie plasmatique* par déficit de production plus ou moins prononcé, suivant la diffusion et la durée des lésions parenchymateuses. Ce fait, qui est de constatation courante en clinique, est démontré expérimentalement par les expériences d'hépatectomies totales et partielles, de fistules d'Eck des physiologistes.

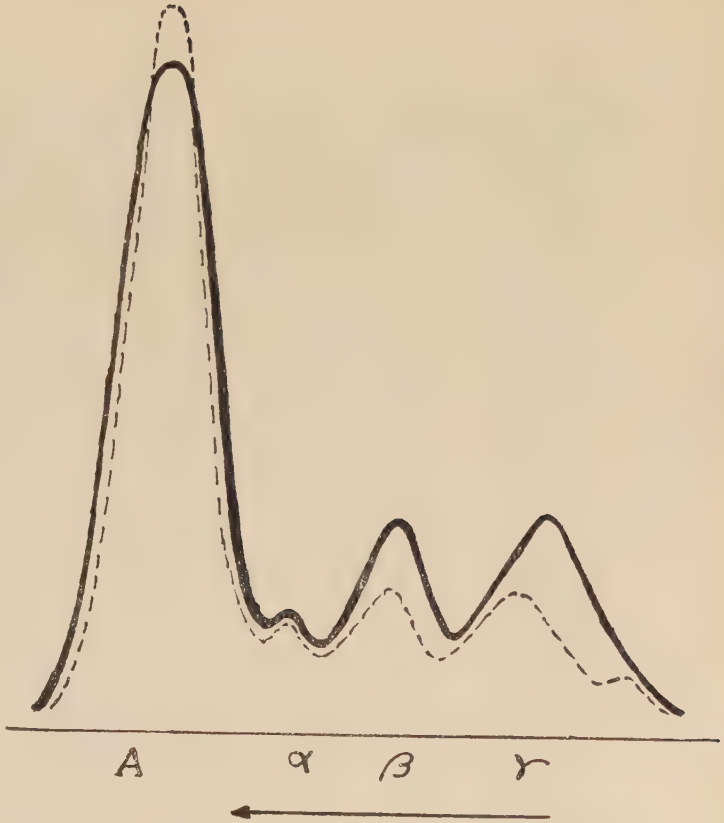
b) A l'inverse, on observe une *hyperglobulinémie,* soit globale, soit portant inégalement sur les fractions gamma et béta. L'origine histiocytaire de ces globulines étant admise, cette hyperglobulinémie n'est pas, selon toute vraisemblance, directement et primitivement hépatique.

Elle serait plutôt un processus réactionnel : compensation de la pression osmotique, mais surtout réponse du



a) Diagramme électrophorétique d'un sérum d'hépatite ictérigéne.

(D'après Fauvert et Hartmann.)



b) Diagramme électrophorétique d'un sérum de cirrhose.

TABLEAU II

type production d'anticorps pour les gamma-globulines, perturbation du métabolisme des lipides ou exaltation de la fonction de détoxication humorale pour les béta-globulines.

Nous avons donc deux grosses modifications, une hypoalbuminémie et une hyperglobulinémie, qui sont variables, et dont nous donnerons deux types principaux.

1. Celui de *la cirrhose décompensée,* qui se caractérise par une chute des protides totaux, dûe à la baisse de l'albumine, une augmentation très forte des gamma-globulines, plus légère des béta-globulines.

2. *Celui des hépatiques ictérigènes à virus.*

Les protides totaux ont des chiffres subnormaux ou normaux, car la chute de l'albumine est minime. L'hyperglobulinémie est relativement plus importante et porte sur la béta et la gamma-globuline.

Ces deux types ont été schématisés par leur tracé électrophorétique (tableau 2).

2° *Rôle du foie dans le métabolisme des graisses.*

Le foie joue un rôle privilégié dans le métabolisme des lipides. L'emploi des isotopes radioactifs, particulièrement, en marquant les phospholipides à l'aide du radiophosphore et les acides gras avec le deutérium, a permis de faire des progrès très importants dans la connaissance de ce métabolisme. Nous ne pouvons envisager que quelques aspects de cette question :

1. *Cycle des lipides.*

On admet que les lipides ont un séjour très bref dans le foie et y subissent un hydrolyse qui les transforme en phosphatides.

Ces phosphatides passent dans le sang où la lécithase sérique les hydrolyse en glycérophosphates de choline et en acides gras, ceux-ci se fixent sur le cholestérol libre qu'ils transforment en stérides sous l'action de la cholestérolestérase.

C'est sous forme de stérides que les acides gras pénè-

trent dans le tissu adipeux, où ils sont stockés sous forme de glycérides. En cas de besoin, la transformation inverse se ferait sous l'action de la lipase tissulaire. Il existe ainsi un circuit lipidique double et, à l'état normal, un véritable équilibre dynamique, au cours duquel les réserves lipidiques sont en perpétuel mouvement (Stetten et Grall).

2. *Dosage des lipides totaux et ses applications.*

Les altérations de la cellule hépatique vont donc retentir sur le sang et nous observerons des modifications de la lipémie.

Le dosage des lipides totaux dans les laboratoires se fait par la technique de Kumagawa et Suto, dont Macheboeuf a décrit une variante plus simple et plus rapide.

Le dosage de Kunkel, très simple et très rapide, est séduisant. Une formule a été calculée pour déduire des unités néphélométriques le taux des lipides totaux. Il semblerait pourtant qu'on ne puisse le comparer au point de vue exactitude, avec les autres méthodes. D'ailleurs, la formule donnée est valable pour les électrophotomètres américains, mais est-elle valable pour les appareils français, qui n'utilisent pas une longueur d'onde déterminée (650 mu), mais toute une gamme de longueurs d'ondes.

Kunkel a utilisé cette réaction sur soixante malades et donne ses résultats en unités néphélométriques; il trouve des valeurs nettement élevées dans les cirrhoses angiocholitiques et dans les « proven fatty liver », dans les autres affections, les résultats sont sensiblement normaux et chevauchent entre eux. Les valeurs basses du test au phénol auraient une valeur pronostique comparable à l'abaissement du taux de la sérum-albumine.

3° Cependant, si le foie joue un grand rôle dans le métabolisme des lipides, il n'est pas seul en cause. Froélich, dans une étude approfondie des variations pathologiques de la lipémie, montre que si le taux de la lipémie est constant chez un même individu, le rein, les poumons

et les glandes endocrines contribuent au maintien de cet équilibre, dont le système nerveux assurerait la régulation.

Il y a donc lieu de faire des réserves sur la valeur de l'évaluation des lipides totaux comme test de dysfonctionnement hépatique.

Nous allons maintenant passer à l'étude de la valeur clinique de ces deux réactions, et voir avec quelle sensibilité et avec quelle exactitude elles vont traduire les modifications de la formule protéique et de la lipémie.

APPLICATION CLINIQUE DES REACTIONS DE KUNKEL

Nous allons étudier successivement le comportement de la réaction au sulfate de zinc et de celle au phénol dans :

1° Les affections hépatiques;

2° Les maladies infectieuses;

3° Les maladies diverses.

Notre matériel clinique comporte deux cent cinquante explorations sérologiques portant sur 150 malades, chaque exploration comprenant, en plus des deux réactions de Kunkel, l'étude de cinq autres réactions, de façon à explorer la totalité des fractions protéiques.

En marge de notre étude clinique, nous avons pratiqué les tests de floculation sur les sérums de huit *donneurs de sang*. Nous avons trouvé pour le test de Kunkel-zinc, deux valeurs normales et six valeurs fortement positives (30) s'accompagnant de Thymol-test négatif et d'un seul Hanger positif à + + +.

Ce fait, signalé par Steigmann et Popper, est attribué à un hyperfonctionnement de la moëlle osseuse stimulée par des saignées répétées. Ne pourrait-on pas rapprocher ces positivités de celles que l'on trouve dans les leucémies où elles reflètent probablement le trouble des organes hématopoïétiques. Le test au phénol est aussi, dans deux cas, fortement positif.

LES AFFECTIONS HEPATIQUES

1° Hépatites ictérigènes.

Chez onze malades, les réactions furent effectuées

quinze fois. Nous donnons dans ce tableau les positivités de chaque test dans l'ordre de la plus grande sensibilité.

Gros -	100 %
MacL -	70 %
Hang -	70 %
Kk. z -	45 %
W&W -	15 %
Welt -	15 %
Kk. p -	15 %

Nous voyons donc que la réaction au sulfate de zinc est moins sensible que les autres réactions dans cette affection, elle est aussi moins précocement positive : ce fait a été contrôlé par des diagrammes électrophorétiques, qui ont montré que le taux des gamma-globulines n'augmente que dans le courant de la maladie. (Demeulenaère.)

Par contre, cette réaction est très utile pour suivre l'évolution d'un ictère, nous en donnons comme exemple l'observation suivante :

OBSERVATION.

M. Le J..., photographe de 25 ans.

Ictère catarrhal prolongé.

Début le 16 janvier, ictère franc, foie augmenté de volume, rate percutable, sels et pigments dans les urines.

Un mois après, l'ictère est toujours aussi intense.

Tubage duodénal : pas de bile B ni C.

Examens :

Bilirubinémie : 300 mgr.; Phosphatases : 4 U.B.; Kk. zinc : 63 ; Kk. phénol : 4.

Le 24 février on pratique une sympathectomie périartérielle de l'artère hépatique, l'exploration chirurgicale des voies biliaires ne montre aucun obstacle. La biopsie montre des lésions d'hépatite sans processus cirrhogène.

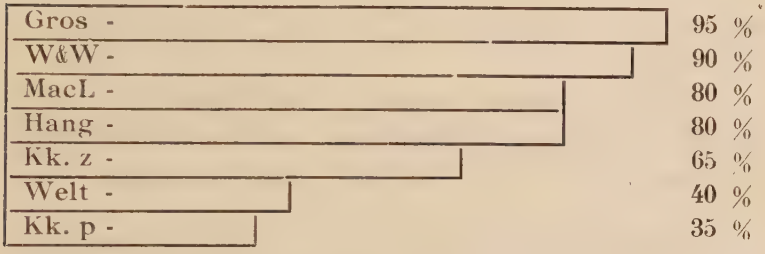
Le 3 mars, le tableau reste inchangé, mais le Kunkel au sulfate de zinc *baisse à* 13, faisant prévoir une évolution fa-

vorable, alors que les autres tests ne montrent aucune amélioration : Mac Lagan : 57, Hang. + +.

Quinze jours plus tard, l'ictère diminue et la guérison survient à la fin du mois de mars.

2° **Les cirrhoses.**

Nos observations portent sur 23 malades :



Le test au zinc a été positif dans 65 % des cas.

Le test au phénol a été positif dans 35 % des cas.

Les valeurs du Kunkel phénol concordent avec celles de la S. P. V. de Chabrol, dont les résultats sont compris entre 5 et 10.

Nous ne citerons qu'une observation :

Mme Cl..., 43 ans, sans profession; cirrhose en poussée évolutive avec une volumineuse ascite et œdèmes des membres inférieurs; quelques hémorragies. Etat général très atteint. Le foie, peu accessible, paraît légèrement augmenté de volume. Urines rares. Subictère des conjonctives et température autour de 38°, persistante et non influencée par la pénicilline.

Le traitement n'est pas suivi d'amélioration, l'ascite est ponctionnée toutes les semaines.

Examens de laboratoire :

Prothrombine : 60 %; Albumines : 30; Globulines : 46; A./G. : 0,6; Cholestérol : 1,50 ; Bilirubinémie : 80 mmg.

Kunkel-Zinc : 180

Kunkel-Phénol : 36

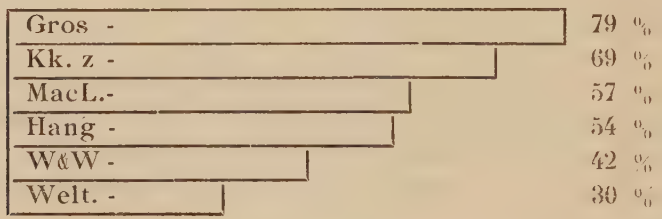
MacLagan : 40

Ce cas est intéressant par la positivité simultanée des deux tests de Kunkel et semble s'apparenter à ce que Kunkel appelle « angiocholitic cirrhosis » pour lesquels le test au phénol donne les valeurs les plus élevées.

3° Ethylisme chronique.

Les trente-sept malades examinés appartiennent au service de neurologie de l'hôpital Sainte-Anne de Toulon et ont été testés avant la cure de désintoxication par l'antabus.

Le tableau suivant donne le pourcentage de résultats positifs de chaque réaction par ordre de sensibilité décroissante.



a) Le test de Kunkel-zinc donne des chiffres inférieurs à ceux des cirrhoses.

b) Presque toutes les réactions floculent en série, ce qui correspond à l'élévation globale des fractions gamma et béta globuliniques.

c) La réaction au phénol donne des valeurs basses, sur 37 résultats : 19 sont inférieurs à 10.

7 sont inférieurs à 20.

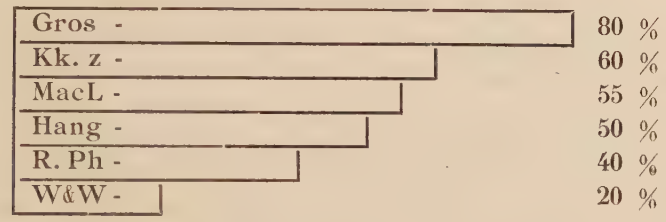
3 sont supérieurs à 20, dont deux très élevés (65-212).

La réaction phospho-sulfo-vanillique donne des valeurs entre 7 et 12.

C'est dans ce groupe de malades que la réaction de Kunkel se montre la plus sensible.

4° **Malades divers présumés atteints d'insuffisance hépatique.**

Nous donnons les résultats que nous avons obtenus dans le tableau suivant, 21 cas :



Les valeurs du Kunkel-zinc sont moins élevées que précédemment. Valeur moyenne : 18.

La réaction paraît plus sensible que le thymol test et le test de Hanger.

Le test au phénol donne des valeurs sensiblement supérieures à la normale.

5° Nous avons aussi pratiqué ces réactions dans quinze cas d'*amibiase.*

1° Dans trois cas d'*hépatite amibienne,* le test au zinc a donné des valeurs fortes, s'opposant à la négativité du thymol-test et toujours proportionnelles à la gravité de l'atteinte hépatique.

2° Dans douze cas de *colite amibienne,* le test au sulfate de zinc a été six fois positif et s'est montré moins sensible que le Thymol-test.

En résumé :

Les résultats sont nets pour le *test de Kunkel au sulfate de zinc :*

— Ce test a une sensibilité égale et même supérieure aux réactions de Mac Lagan et de Hanger, notamment dans l'insuffisance hépatique et l'éthylisme chronique.

— Dans tous les cas, la valeur de cette réaction est nettement supérieure aux chiffres normaux et toujours supérieure à vingt.

Pour le *test de Kunkel au phénol,* la gamme de valeurs que nous obtenons commence toujours à des chiffres très bas (3 et 4), nous ne pouvons donc pas en tenir compte.

En considérant comme positives les réponses supérieures à dix-huit, cette réaction donne des résultats concordants avec les réactions précédentes, surtout dans les cirrhoses, l'éthylisme chronique et l'insuffisance hépatique.

LES REACTIONS DE FLOCULATIONS

DANS LES MALADIES INFECTIEUSES

Mlle Jourdain, dans sa thèse, Bordeaux 1947, montrait que le Thymol-test, dans certaines maladies infectieuses, pouvait être positif. De nombreuses observations ont été signalées depuis, et les auteurs américains W. Jordan et Albright, réunissant une centaine de cas de mononocléose infectieuse, montrent que les tests fonctionnels hépatiques et le thymol-test sont perturbés et concluent à une atteinte hépatique certaine, mais latente cliniquement dans les deux tiers des cas.

Il nous a été donné de pratiquer les tests de Kunkel sur trente-huit malades atteints de rougeole, d'oreillons et surtout de rubéole, et nous avons obtenu les résultats suivants :

1° **Rougeole :** trois cas.

Dans les trois cas, le test de Kunkel-zinc était positif, très fortement chez une de ces malades, qui a été emportée par une méningo-encéphalite.

La réaction au thymol n'a été positive qu'une fois. La réaction de Hanger a été positive (+ +). Les autres réactions ont été négatives.

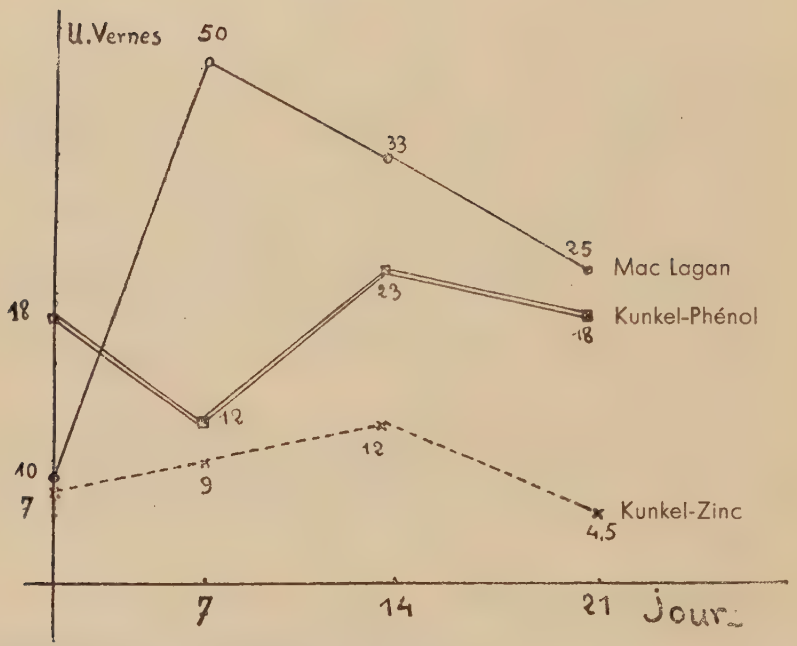
2° **Oreillons :** cinq cas.

— Le Kunkel-zinc est toujours franchement positif (de 18 à 35).

— Le Mac Lagan est positif (de 24 à 35).

— Le test de Hanger est positif à (+).
— La bande de Weltmann est élargie.
— Le Kunkel-phénol est augmenté dans deux cas (30, 40).

TABLEAU III



Variations des réactions de Kunkel et de Mac Lagan au cours de la rubéole.

On remarque : la positivité de Mac Lagan et du Kunkel-Zinc qui signe l'hypergamma-globulinémie.

— la baisse du Kunkel-phénol due sans doute au régime léger des malades.

Nous rencontrons ici une formule protéique nettement orientée dans le sens d'une augmentation des gamma-globulines.

3° **Rubéole :** trente cas.

Nous avons pu, à l'occasion d'une épidémie qui a sévi dans une collectivité militaire au début de 1951, relever les observations de trente malades âgés de 18 ans en moyenne.

Cliniquement, les phénomènes infectieux étaient minimes, l'éruption discrète s'effaçait en un ou deux jours, seuls quatre malades ont eu une légère poussée fébrile. On a constaté une adénopathie marquée dans 80 % des cas, et la rate percutable chez tous était palpable dans 10 % des cas.

L'examen hématologique a montré :

— *Une plasmocytose* variant de 1 à 14 %, avec une moyenne de 5 %.

— *Une lymphocytose* moyenne de 40 %, variant de 30 à 60 %.

Le dosage des globulines n'a décelé qu'une faible augmentation.

Les réactions de floculation ont été pratiquées le troisième, le dixième et le vingtième jour après l'apparition de l'éruption : elles ont donné les résultats suivants, consignés dans le tableau n° 3 :

1. La vitesse de sédimentation est légèrement accélérée.

2. Réaction de Kunkel-zinc positive durant les deux premières semaines; elle redevient normale le vingtième jour.

3. Réaction de Mac Lagan : fortement positive, sa valeur moyenne passe de 50 à 33, puis à 25 le vingtième jour.

4. Le test de Hanger est positif dans tous les cas.

5. Le test au *phénol* montre une légère diminution au début (12), puis une valeur légèrement élevée (23), qui redevient normale en fin de maladie.

6. La réaction de Gros est presque toujours positive.

7. La bande Weltmann est légèrement rétractée.

De ces résultats, nous pouvons conclure à :

1° *Une augmentation des gamma-globulines* (marquée par la positivité du Kunkel-zinc, du Mac Lagan et du Hanger). La positivité maxima du Kunkel zinc est décalée d'une semaine par rapport à celle du thymol-test.

2° La présence probable de globulines hautement polymérisées, c'est-à-dire d'une *réponse anticorps* (Kunkel-zinc +, Hanger +).

3° *Une légère augmentation des béta-globulines* (bande de Weltmann raccourcie, et Kunkel-phénol légèrement augmenté).

Ces observations ont fait l'objet d'une publication du Médecin en Chef S. Pennaneac'h.

Pour essayer de donner une explication à cette augmentation des gamma-globulines, il faut nous reporter aux diverses hypothèses qui ont été émises sur la genèse des globulines.

Depuis les travaux de Magnus-Lewy sur les myélomes dont Dent et Rose font une affection à virus, on pensait que les gamma et les béta-globulines étaient issues des plasmocytes. Cette opinion n'est pas admise par tout le monde, et certains auteurs, parmi lesquels Dubois-Ferrière, pensent que ces globulines ont une origine hépatique. D'après ce dernier, les plasmocytes auraient une fonction de résorption qui les ferait apparaître dans tous les foyers inflammatoires riches en débris cellulaires. L'hyperglobulinémie et la plasmocytose seraient la double réponse d'un processus de défense de l'organisme à un même stimulus.

Cependant, dans le cas qui nous occupe, la coexistence, d'une part, d'une lymphocytose et d'une plasmocytose, d'autre part, d'une augmentation des gamma et des béta-globulines, et l'absence de toutes manifestations hépatiques sembleraient un argument de plus en faveur de la genèse histiocytaire de ces globulines.

Nous avons trouvé, dans l'ensemble de ces cas, une formule protéique déterminée :

Forte augmentation des gamma-globulines, associée à

une augmentation plus légère des béta.

Cette formule est-elle caractéristique de la rubéole, ou bien commune à toutes affections éruptives ou à toutes les maladies à virus ?

Dans le premier cas, la réaction de Kunkel-zinc, appuyée par le test de Mac Lagan, aurait une grande valeur pour le dépistage précoce de cette maladie, si grave chez la femme enceinte par les malformations fœtales qu'elle entraîne, et dont le diagnostic est parfois mal aisé.

Pour conclure, il y aurait lieu d'étudier les diverses réactions de floculation dans les différentes maladies infectieuses; sur les quelques cas d'oreillons, nous trouvons une formule protéique analogue et les trois cas de rougeole donnent aussi des résultats semblables, quoique moins accusés, mais nos observations sont trop peu nombreuses.

En résumé :

La positivité du test de Kunkel au sulfate de zinc dans la rubéole signe, dans les trente cas que nous avons examinés, l'augmentation de la fraction gamma-globuline, qui paraît être le reflet d'une réponse anticorps de l'organisme.

Le test au phénol, moins fortement positif, montre qu'il y a aussi une élévation des béta-globulines, sans signification hépatique, qui pourrait être attribuée à une activation de la fonction de transport et de détoxication humorale dévolue à cette catégorie de globulines.

LES TESTS DE KUNKEL

DANS LES AFFECTIONS NON HEPATO-BILIAIRES

Des réactions que nous avons faites dans des affections diverses, on ne peut tirer que des résultats incomplets. Sur les vingt examens pratiqués, on peut faire les remarques suivantes :

1° Le test de Kunkel au sulfate de zinc a été positif dans des cas de paludisme, de kala-azar, d'anémie tropicale.

2° Dans un cas de néphrose lipoïdique, nous avons eu une réaction augmentée à 29 concordant avec une lipémie supérieure à 10 gr.

3° Un test de Kunkel au sulfate de zinc négatif confirmé par un tracé électrophorétique sensiblement normal, nous a permis d'infirmer un diagnostic de plasmocytose gamma qui avait été porté.

CONCLUSIONS

De l'étude des réactions proposées par Kunkel, Ahrens et Eisememger nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

La réaction au sulfate de zinc comme l'ont confirmé de nombreuses publications françaises récentes, est une réaction dont les résultats sont comparables à ceux donnés par les tests de Hanger et de MacLagan. Ces trois tests constituent un ensemble d'épreuves « réactionnelles » de l'hyperglobulinémie que l'on trouve dans les affections hépatiques.

Elle est fortement positive et très sensible dans les cirrhoses et l'ethylisme chronique. De plus, nous avons constaté sa positivité marquée et constante, paralèle à celle du thymol-test dans les maladies infectieuses et surtout dans la Rubéole. Sa positivité dans cette affection semblerait une preuve de plus que son mécanisme dépendrait uniquement du taux des gamma-globulines.

La réaction au Phénol ne nous a pas donné des résultats exactement superposables à ceux présentés par les Auteurs. Nous n'avons pas tenu compte des valeurs basses, mais seulement des résultats supérieurs à la valeur moyenne normale qui est pour nous de dix-huit à l'électrophotomètre de Vernes.

Nous pensons que l'on pourrait considérer cette réaction, non comme un dosage des lipides totaux, mais plutôt comme un dosage des lipides totaux, mais plutôt comme un « Index Protéo-lipémique », dont les valeurs élevées sont un bon test d'insuffisance hépatique et traduirait l'augmentation des cénapses lipido-protéiques ».

Cette réaction est positive dans les cirrhoses et dans

l'éthylisme chronique mais avec une sensibilité moindre que les tests précédents.

Ces réactions sont d'une technique facile et d'un intérêt certains, mais, n'interrogeant que la fonction protéique du foie, elles demandent à être complétées par d'autres examens, de façon à constituer ce que Fiessinger a appelé un « instantané hépatique ».

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :

Bordeaux, le 9 juillet 1951

L'Assesseur :

L. CHELLE.

Vu :

Le Président du Jury :

DUPÉRIÉ.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 13 juillet 1951

Le Recteur :

E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

ALBRIGHT (W.) et JORDAN (W.-S.). — Les tests d'exploration fonctionnelle hépatique dans la mononucléose infectieuse. *Journal Labo. et Clinical Méd.*, 5, 1950, p. 688.

CACHERA (R.), LAMOTTE (M.) et LAMOTTE-BARILLON (S.). — Confrontations anatomo-cliniques et biologiques concernant le foie dans l'alcoolisme chronique. *Bull. de l'Ass. Et. Physio-patho. Foie*, 13, 1950, 21.

DEMEULENAERE et WIEME. — La tech. de la réaction au sulfate de zinc. *Bull. Ass. P. du Foie*, 11, 1950.

— Les applications cliniques de la réaction sulf. zinc. *Bull. Ass. P. Foie*, 13, 1950, p. 120.

DUBARRY (J.). — Etude critique sur la réaction de sédimentation des hématies en clinique. Thèse Bx. 1934.

DUBARRY (J.) et DERVILLÉE (P.). — Sur la valeur du test de sédimentation globulaire au cours de certaines intoxications et en méd. lég. *Gazette hebdo. des Sc. Méd. Bx.*, 20 déc. 1936.

FAUVERT (R.) et HARTMANN (L.). — Etude biologique et clinique de la réaction de MacLagan. *Bull. Ass. Physio-*Patho. Foie, 13, 1950, p. 155.

FROELICH. — *J. Belge de Méd. et de Path. Expér.*, juillet 1930.

GRABAR (P.) et LOYANI (F.). — Les plasmocytes médullaires sont-ils des producteurs d'anticorps. *Le Sang*, tome 21, I, 1950, p. 62.

HANGER (F.-M.). — Abnomalities of globulin component of serum as demonstrable by cephalin floculation test. *Trans. of Ass. of Amer. Physio.*, 110, LX, 1947.

JAYLE. — Les réactions de floculation. Cours de l'Institut Pasteur.

JOURDAIN (Mlle). — Contribution à l'étude biologique des

ictères. Thèse Bx., 1947.

Justin-Besançon, Lamotte-Barillon, Barbier. — Les réactions de floculation. *Sem. Hôp.*, 1950, 26, 1941.

Kunkel (H.-G.). — Evaluation of alt. of serum gamma globulins by a turbidimetric method. *Proc. Soc. Biol. and Med.*, LXVI, 1.217, 1947.

— Values and limitation of the thymol-test as an index of liver disease. *Am. Journ. Med.*, IV, 201, 1948.

Kunkel (H.-G.), Ahrens, Eisenmenger. — Application of turbidimetric methods for estimation of gamma globulin and total lipig to the study of patients with liver disease. *Gastro-enterologie*, vol. II, n° 4, 1948, p. 409-504.

Loiseau (P.). — Exploration fonctionnelle du foie. *Journ. de Médecine de Bx.*, n° 3, 1951.

Loiseau et Debot (R.). — Contribution à l'étude du test de Kunkel, moyen d'appréciation clinique des gamma-globulines. *Journ. Méd. Bx.*, n° 5, 1951, p. 560 à 567.

Looney. — Estimation of gamma-globulin in the human serum. *Federation Process.*, VIII, 220, 1948.

Machebœuf. — Etat des lipides dans la matière vivante. 1 vol., 1937.

— *In* thèse universitaire de Martin, Bx., 1949.

MacLagan (N.-F.). — The thymol turbidity test as an indicator of liver dysfunction. *Brit. J. Exp. Patho.*, 24, 1944, 234.

Morand (P.). — Quelques aspects pratiques de la biochimie des protides. Exposés d'information de l'Hôp. Sainte-Anne, 1949.

Pennaneac'h (J.), Morand (P.), Ardisson (H.), Grimaud (L.). — Rubéole, Plasmocytose et globulines sériques. A paraître dans le *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*

Schmidt. — The zinc turbidity test and hits medical applications. *J. of Lab. and Clinic. Medic.*, XXXVI, 1, 51, 1950.

Servantie (L.) et Paget (M.). — Le diagnostic biologique des ictères par des méthodes nouvelles. *Expans. Scient. Française.*

SERVANTIE et BARON (A.). — *Ann. Biol. Clin.*, 2, 1944, I.

STEIGMANN (F.) et POPPER (H.). — Flocculation tests in diagnosis of hepatobiliary disease. *Gastroentérologie*, 13, 1, 9, 19, 1949.

TAYEAU (F.). — Les lipides dans l'exploration fonctionnelle hépatique. A paraître dans la *Sem. des Hôp.*, 1951.

VARAY (A.) et FRANTZ (Mlle). — Estimation turbidimétrique des gamma-globulines du sérum. Comparaison avec l'électrophorèse. Application dans les affections hépatiques. *Bull. Soc. Médic. des Hôp. Paris*, n° 231, 24, 1949.

WELTMANN. — *Med. Klin.*, 1930, 236.

WUHRMANN et WUNDERLY. — The effects of experimental increases of Yglobulins and albumin content of sera on the reponse given by turb. and floc. tests. *Brit. J. of Exp. Patho.*, 276, 1947.